

- For more records, click Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

| | | | |
|--|---------------------|--------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Select All | | | Format |
| <input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections | Print/Save Selected | Send Results | Display Selected <input type="checkbox"/> Free <input type="checkbox"/> |

1. 13/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011637610

WPI Acc No: 1998-054518/199806

XRAM Acc No: C98-018794

Use of cyclic hexapeptide - for the treatment and/or prevention of cerebral ischaemia

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE)

Inventor: IMAMOTO T; NAGISA Y

Number of Countries: 021 Number of Patents: 004

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| EP 815870 | A2 | 19980107 | EP 97110271 | A | 19970624 | 199806 B |
| JP 10072363 | A | 19980317 | JP 97170083 | A | 19970626 | 199821 |
| CA 2209006 | A | 19971227 | CA 2209006 | A | 19970626 | 199825 |
| US 6251861 | B1 | 20010626 | US 97881878 | A | 19970624 | 200138 |

Priority Applications (No Type Date): JP 96167507 A 19960627

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-----------|------|-----|----|-------------|--------------|
| EP 815870 | A2 | E | 25 | A61K-038/22 | |

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

JP 10072363 A 18 A61K-038/00

CA 2209006 A A61K-038/12

US 6251861 B1 A61K-038/12

Abstract (Basic): EP 815870 A

The use of a peptide of formula cyclo(-A-X-Y-B-C-E-) (I) or its ester or salt for the prophylaxis or treatment of cerebral infarction is new. In the formula, X and Y = alpha -amino acid residues having D-, L- or DL form; A = a D-acidic- alpha -amino acid residue; B = a D- or L- neutral alpha -amino acid residue selected from phenylglycine, phenylalanine, 1-naphthylalanine, 2-naphthylalanine, 2-thienylalanine, 2-thienylglycine, 3-thienylglycine, proline, 4-hydroxyproline, azetidine-2-carboxylic acid, piperidine-2-carboxylic acid, 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid, 1-aminocyclobutane-1-carboxylic acid, 1-aminocyclopentane-1-carboxylic acid, 1-aminocyclohexane-1-carboxylic acid or 1-aminocycloheptane-1-carboxylic acid residue which is optionally substituted by 1-6C alkyl; C = an L- alpha -amino acid residue; and E = a D- alpha -amino acid residue having an aromatic ring group.

USE - Cpd (I) has anti-endothelin activity and is used to treat and/or prevent cerebral ischaemia.

Dwg. 0/0

Title Terms: CYCLIC; HEXA; PEPTIDE; TREAT; PREVENT; CEREBRAL; ISCHAEMIC

Derwent Class: B04

International Patent Class (Main): A61K-038/00; A61K-038/12; A61K-038/22

International Patent Class (Additional): A61K-038/08

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

| |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Select All |
|--|

Format

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-72363

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月17日

| | | | | |
|---------------------------|------|--------|---------------|--------|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 38/00 | ABR | | A 6 1 K 37/02 | ABR |

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平9-170083

(22) 出願日 平成9年(1997) 6月26日

(31) 優先権主張番号 特願平8-167507

(32) 優先日 平8(1996) 6月27日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 今本 哲治

奈良県北葛城郡新庄町新庄6番地

(72) 発明者 潜 康貴

大阪市城東区野江2丁目13番23号 プレス
テイジ703号

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 脳梗塞疾患の予防治療剤

(57) 【要約】

【課題】 脳梗塞疾患の予防治療剤の提供。

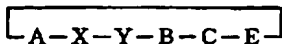
【解決手段】 抗エンドセリン作用を有する化合物（例えば環状ヘキサペプチド）を含有する脳梗塞疾患予防治療剤。

【効果】 脳梗塞疾患に対する優れた予防治療効果。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

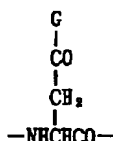
【化 1】



〔式中、X及びYはそれぞれD-、L-又はDL-体の α -アミノ酸残基、AはD-酸性- α -アミノ酸残基、BはC₁₋₆アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいフェニルグリシン、フェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-チエニルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペリジン-2-カルボン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸及び1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸からなる群から選ばれるD-又はL-中性- α -アミノ酸残基、CはL- α -アミノ酸残基、Eは芳香環基を有するD- α -アミノ酸残基を示す〕で表される環状ヘキサペプチド又はそのエステル若しくはその塩を含有してなる脳梗塞疾患の予防治療剤。

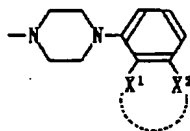
【請求項 2】 Xが式：

【化 2】



〔式中、Gは式：

【化 3】



〔式中、X¹及びX²はそれぞれ水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基を示すか、X¹とX²とが結合して環を形成する〕で表される基を示す〕で表される基である請求項 1 記載の予防治療剤。

【請求項 3】 Yがアスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、プロリン、ロイシン又はトリプトファン残基である請求項 1 記載の予防治療剤。

【請求項 4】 AがD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸、D-ホモシステイン酸、D- β （5-テトラゾリル）アラニン又はD-2-アミノ-4-（5-テトラゾリル）酪酸残基である請求項 1 記載の予防治療剤。

【請求項 5】 BがD-2-チエニルグリシン残基である請求項 1 記載の予防治療剤。

【請求項 6】 Cが α -アミノ基がC₁₋₆アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいL-ロイシン、L-ノルロイシン又はL-トリプトファン残基である請求項 1 記載の予防治療剤。

【請求項 7】 EがD-トリプトファン、D-5-メチルトリプトファン、D-フェニルアラニン、D-チロシン、D-1-ナフチルアラニン、D-2-ナフチルアラニン、D-3-ベンゾチエニルアラニン、D-4-ビフェニルアラニン又はD-ペンタメチルフェニルアラニン残基である請求項 1 記載の予防治療剤。

【請求項 8】 Xがトリプトファン、L-（ β -4-フェニルピペラジンアミド）アスパラギン酸、L-〔 β -4-（2-メトキシフェニル）ピペラジンアミド〕アスパラギン酸、L-N（ δ ）-フェニルアセチルオルニチン、L-（N⁴-〔インドール-3-イル〕アセチル）オルニチン、L-（4-ベンジルオキシ）プロリン、L-（N⁵-ベンジル）グルタミン又はL-（N（ δ ）-〔インドール-3-イル〕エチル）アスパラギン残基；YがL-アスパラギン酸又はL-ロイシン残基；AがD-アスパラギン酸残基；BがD-2-チエニルグリシン残基；CがL-ロイシン、L-フェニルアラニン又はL-トリプトファン残基；及びEがD-トリプトファン残基である請求項 1 記載の予防治療剤。

【請求項 9】 環状ヘキサペプチドが式

Cyclo〔-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-〕

〔式中、Asp(R1)はアスパラギン酸 β -4-フェニルピペラジンアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。〕で表されるペプチドである請求項 1 記載の予防治療剤。

【請求項 10】 環状ヘキサペプチドが式

Cyclo〔-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-〕ジナトリウム塩

〔式中、Asp(R1)はアスパラギン酸 β -4-フェニルピペラジンアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。〕で表されるペプチドである請求項 1 記載の予防治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、抗エンドセリン作用を有する特定構造の化合物を含有する脳梗塞疾患の予防治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 エンドセリン（ET）はブタ大動脈内皮細胞の培養上清から単離され、同定された21個のアミノ酸からなる血管収縮性ペプチドである（柳沢ら、ネイチャー（Nature）、332巻、411-415頁、1988年）。その後の研究から、エンドセリンには少なくとも3つのアイソフォーム（ET-1、ET-2、ET-3）が存在し、エンドセリンの受容体として2つの受容体ETA（血管収縮性のみに関与）及びETB（主に

血管弛緩性に関与)が存在することが報告されている。エンドセリンの発見以来、エンドセリンが原因で引き起こされる疾病の治療剤の開発を目的として、抗エンドセリン作用を有する化合物の探索が精力的に行なわれてきた。その結果、エンドセリン受容体拮抗作用を有する化合物として特願平4-344252 (EP-A-552,489)、特願平4-216019 (EP-A-528,312)、特願平4-27785 (EP-A-499,266)、特願平3-503831 (WO 91/13089)、EP-A-436,189、EP-A-457,195、EP-A-510,526、WO 92/12991、EP-A-496,452、EP-A-526,708、EP-A-460,679、WO 92/20706等が報告されている。これらに記載されている化合物は、高血圧治療剤、心・脳循環疾患治療剤 (例えば心筋梗塞等)、腎疾患治療剤、喘息治療剤、抗炎症剤、抗関節炎剤等として有効であることが示唆されているが、具体的に脳梗塞に対する予防治療剤として有用であることは記載されていない。また、EP-A-655,463には、強いETB受容体拮抗作用を有する化合物が脳梗塞治療剤として開示されている。

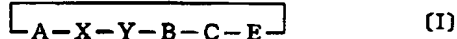
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、抗エンドセリン作用を有する特定構造の化合物を含有する臨床上有用な脳梗塞疾患の予防治療剤を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記したような事情に鑑み、脳梗塞疾患の予防治療剤について鋭意研究した結果、抗エンドセリン作用、特にETAおよびETB受容体の両方に対して優れた拮抗作用を有する特定構造の化合物が意外にも脳梗塞疾患の予防治療剤として臨床上十分に有効であることを具体的データに基づいて初めて見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、(1)抗エンドセリン作用を有する化合物を含有することを特徴とする脳梗塞疾患の予防治療剤、(2)抗エンドセリン作用がエンドセリン受容体拮抗作用である前記(1)記載の予防治療剤、(3)抗エンドセリン作用を有する化合物がペプチド性化合物である前記(1)記載の予防治療剤、(4)抗エンドセリン作用を有する化合物が式(I)

【化4】



〔式中、X及びYはそれぞれD-、L-若しくはD-L-体の α -アミノ酸残基を、AはD-酸性- α -アミノ酸残基を、BはD-若しくはL-体の中性- α -アミノ酸残基を、CはL- α -アミノ酸残基を、Eは芳香環基を有するD- α -アミノ酸残基を示す。〕で表される環状ヘキサペプチド又はそのエステル若しくはその塩である

前記(1)記載の予防治療剤及び(5)環状ヘキサペプチドが式

Cyclo [-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-]

〔式中、Asp(R1)はアスパラギン酸 β -4-フェニルピペラジニアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。〕で表される化合物又はその塩である前記(4)の予防治療剤等に関する。

【0005】本発明で用いられる抗エンドセリン作用を有する化合物はペプチド性化合物であり、抗エンドセリン作用を有する医薬品として使用可能なもので、本発明の目的を達成することができる化合物が用いられる。本発明で用いられる好ましい抗エンドセリン作用を有する化合物はペプチド性化合物であり、その一つである式

〔I〕で表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が挙げられ、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；並びにアルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0006】式〔I〕において、X及びYで表される α -アミノ酸残基の母体となるアミノ酸は α -アミノ酸ならばどのようなアミノ酸でもよく、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、2-アミノマロン酸、2-アミノアジピン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、オルニチン、2,4-ジアミノ酪酸、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、チオプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペコリン酸(ピペリジン-2-カルボン酸)、インドリン-2-カルボン酸、テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、セリン、スレオニン、トリプトファン、5-メチルトリプトファン、チロシン、バリン、アロイソロイシン、ノルバリン、ノルロイシン、tert

-ロイシン、 γ -メチルロイシン、フェニルグリシン、2-アミノ酪酸、システイン酸、ホモシステイン酸、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、3-ベンゾチエニルアラニン、4-ピフェニルアラニン、ペンタメチルフェニルアラニン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸等が挙げられる。

【0007】これらの α -アミノ酸に官能基、例えば水酸基、チオール基、アミノ基、イミノ基、カルボキシル基等がある場合、これらの官能基は適当な置換基で置換されていてもよい。ここにおいて置換された水酸基としては、例えばC₁₋₆ アルカノイルオキシ（例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、C₄₋₉ 脂環状カルボニルオキシ（例えばシクロペンタンカルボニルオキシ、シクロヘキサンカルボニルオキシ等）、C₇₋₁₅ アリールカルボニルオキシ（例えばベンゾイルオキシ、4-メチルベンゾイルオキシ等）、C₈₋₁₆ アラルキルカルボニルオキシ（例えばフェニルアセトキシ、2-フェニルプロピオニルオキシ、3-フェニルプロピオニルオキシ、ジフェニルアセトキシ等）、芳香族複素環-アルキルカルボニルオキシ（例えばインドール-2-イルアセトキシ、インドール-3-イルアセトキシ等）、C₁₋₆ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*tert*-ブトキシ等）、C₃₋₈ シクロアルコキシ（例えばシクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等）、C₆₋₁₂ アリールオキシ（例えばフェニルオキシ、4-メチルフェニルオキシ等）、C₇₋₁₅ アラルキルオキシ（例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ等）等が挙げられる。置換された水酸基を有する α -アミノ酸としては、例えばO-アセチルセリン、O-アセチルスレオニン、4-アセトキシプロリン、O-ベンゾイルセリン、O-ベンゾイルスレオニン、4-ベンゾイルオキシプロリン、O-フェニルアセチルセリン、O-フェニルアセチルスレオニン、4-フェニルアセトキシプロリン、O-エチルセリン、O-エチルスレオニン、4-エトキシプロリン、O-シクロヘキシルセリン、O-シクロヘキシルスレオニン、4-シクロヘキシルオキシプロリン、O-フェニルセリン、O-フェニルスレオニン、4-フェノキシプロリン、O-ベンジルセリン、O-ベンジルスレオニン、4-ベンジルオキシプロリン、O-ジフェニルメチルセリン、O-ジフェニルメチルスレオニン、4-ジフェニルメトキシプロリン等が挙げられる。

【0008】置換されたチオール基としては、例えばC₁₋₆ アルカノイルチオ（例えばホルミルチオ、アセチルチオ、プロピオニルチオ等）、C₄₋₉ 脂環状カルボニルチオ（例えばシクロペンタンカルボニルチオ、シクロヘ

キサンカルボニルチオ等）、C₇₋₁₅ アリールカルボニルチオ（例えばベンゾイルチオ、4-メチルベンゾイルチオ等）、C₈₋₁₆ アラルキルカルボニルチオ（例えばフェニルアセチルチオ、2-フェニルプロピオニルチオ、3-フェニルプロピオニルチオ、ジフェニルアセチルチオ等）、C₁₋₆ アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*tert*-ブチルチオ等）、C₃₋₈ シクロアルキルチオ（例えばシクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等）、C₆₋₁₂ アリールチオ（例えばフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ等）、C₇₋₁₅ アラルキルチオ（例えばベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ等）等が挙げられる。置換されたチオール基を有する α -アミノ酸としては、例えばS-アセチルシステイン、S-ベンゾイルシステイン、S-フェニルアセチルシステイン、S-エチルシステイン、S-シクロヘキシルシステイン、S-フェニルシステイン、S-ベンジルシステイン等が挙げられる。

【0009】置換されたアミノ基としては、例えばC₁₋₆ アルキルアミノ（例えばN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-*tert*-ブチルアミノ等）、C₃₋₈ シクロアルキルアミノ（例えばN-シクロペンチルアミノ、N-シクロヘキシルアミノ等）、C₆₋₁₂ アリールアミノ（例えばN-フェニルアミノ、N- {4-メチルフェニル} アミノ等）、C₇₋₁₅ アラルキルアミノ（例えばN-ベンジルアミノ、N-フェネチルアミノ、N- {2-クロロベンジル} アミノ、N- {3-クロロベンジル} アミノ、N- {4-クロロベンジル} アミノ、N- {2-メチルベンジル} アミノ、N- {3-メチルベンジル} アミノ、N- {4-メチルベンジル} アミノ、N- {2-メトキシベンジル} アミノ、N- {3-メトキシベンジル} アミノ、N- {4-メトキシベンジル} アミノ等）、芳香族複素環-C₁₋₆ アルキルアミノ（例えば2-フリルメチルアミノ、3-フリルメチルアミノ、2-チエニルメチルアミノ、3-チエニルメチルアミノ、インドール-2-イルメチルアミノ、インドール-3-イルメチルアミノ）；及び置換されたアミド基として、C₁₋₆ 脂肪族アシルアミド（例えばホルムアミド、アセトアミド、プロピオンアミド等）、C₄₋₉ 脂環状アシルアミド（例えばシクロペンタンカルボニルアミド、シクロヘキサンカルボニルアミド等）、C₇₋₁₅ アリールアシルアミド（例えばベンズアミド、4-メチルベンズアミド等）、C₈₋₁₆ アラルキルアシルアミド（例えばフェニルアセトアミド、2-フェニルプロピオンアミド、3-フェニルプロピオンアミド、ジフェニルアセトアミド、1-ナフチルアセトアミド、2-ナフチルアセトアミド等）、芳香族複素環-カルボキサミド（例えばインドール-2-イルカルボキサミド、インドール-3-イルカルボキサミド等）、芳香族複素環-アルキルカルボキサミド（例えばインドール-2-イルアセトアミド、インドール-3-イルアセトアミド等）、スルホニルアミド（例えばベンゼンスルホニルア

ミド、パラトルエンスルホニルアミド、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニルアミド等)等が挙げられる。

【0010】置換されたイミノ基における置換基は、それぞれ上記した置換されたアミノ基又はアミド基の置換基と同様の、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₅ アラルキル、芳香族複素環-C₁₋₆ アルキル等が挙げられる。

【0011】アミノ基が置換された α -アミノ酸としては、例えばN-メチルグリシン(サルコシン)、N-エチルグリシン、N-メチルロイシン、N-エチルロイシン、N-メチルフェニルアラニン、N-エチルフェニルアラニン、N(α)-メチルトリプトファン、N(α)-エチルトリプトファン、N-シクロペンチルグリシン、N-シクロヘキシルグリシン、N-フェニルグリシン、N-フェニルロイシン、N-ベンジルグリシン、N-ベンジルロイシン、N(π)-ベンジルヒスチジン、N(τ)-ベンジルヒスチジン、N(π)-フェナシルヒスチジン、N(π)-ベンジルオキシメチルヒスチジン、N⁸-ベンゼンスルホニルアルギニン、N⁸-パラトルエンスルホニルアルギニン、N⁸-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)アルギニン、N(ϵ)-ベンゼンスルホニルリジン、N(ϵ)-パラトルエンスルホニルリジン、N(ϵ)-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)リジン、N¹⁰-メチルトリプトファン、N¹⁰-エチルトリプトファン、N¹⁰-ホルミルトリプトファン、N¹⁰-アセチルトリプトファン、N(ϵ)-ベンジルリジン、N(ϵ)-(2-フリルメチル)リジン、N(ϵ)-(2-チエニルメチル)リジン、N(ϵ)-(インドール-3-イルメチル)リジン、N(ϵ)-フェニルアセチルリジン、N(ϵ)-({2-フリル}アセチル)リジン、N(ϵ)-({2-チエニル}アセチル)リジン、N(ϵ)-({インドール-3-イル}アセチル)リジン、N(ϵ)-ベンゾイルリジン、N(ϵ)-(3-フェニルプロピオニル)リジン、N(δ)-ベンジルオルニチン、N(δ)-(2-フリルメチル)オルニチン、N(δ)-(2-チエニルメチル)オルニチン、N(δ)-(インドール-3-イルメチル)オルニチン、N(δ)-ベンゾイルオルニチン、N(δ)-フェニルアセチルオルニチン、N(δ)-(3-フェニルプロピオニル)オルニチン、N(δ)-({2-メチルフェニル}アセチル)オルニチン、N(δ)-({3-メチルフェニル}アセチル)オルニチン、N(δ)-({4-メチルフェニル}アセチル)オルニチン、N(δ)-({2-クロロフェニル}アセチル)オルニチン、N(δ)-({3-クロロフェニル}アセチル)オルニチン、N(δ)-({4-クロロフェニル}アセチル)オルニチン、N(δ)-({2-メトキシフェニル}アセチル)オルニチン、N(δ)-({3-メトキシフェニル}アセチル)オルニチン、N(δ)-({4-メトキシフェニル}アセチル)オルニチン、N(γ)-ベンジル-2,4-ジアミノ酪酸、N(γ)-(2-フリルメチル)-2,4-ジアミ

ノ酪酸、N(γ)-(2-チエニルメチル)-2,4-ジアミノ酪酸、N(γ)-(インドール-3-イルメチル)-2,4-ジアミノ酪酸、N(γ)-ベンゾイル-2,4-ジアミノ酪酸、N(γ)-フェニルアセチル-2,4-ジアミノ酪酸、N(γ)-(3-フェニルプロピオニル)-2,4-ジアミノ酪酸、N(γ)-(2-フリルアセチル)-2,4-ジアミノ酪酸、N(γ)-(2-チエニルアセチル)-2,4-ジアミノ酪酸、N(γ)-({インドール-3-イル}アセチル)-2,4-ジアミノ酪酸等が挙げられる。

【0012】置換されたカルボキシル基としては、例えばカルバモイル基(-CONH₂)、C₁₋₆ アルキルカルバモイル(例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、n-プロピルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル等)、C₃₋₈ シクロアルキルカルバモイル(例えばシクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等)、C₆₋₁₂ アリールカルバモイル(例えばフェニルカルバモイル、{4-メチルフェニル}カルバモイル等)、C₇₋₁₅ アラルキルカルバモイル(例えばベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、{1,2-ジフェニルエチル}カルバモイル等)、{芳香族複素環-C₁₋₆ アルキル}カルバモイル(例えば[2-{インドール-2-イル}エチル]カルバモイル、[2-{インドール-3-イル}エチル]カルバモイル等)、ピペリジノカルボニル、ピペラジンカルボニル、N⁴-C₁₋₆ アルキルピペラジンカルボニル(例えばN⁴-メチルピペラジンカルボニル、N⁴-エチルピペラジンカルボニル等)、N⁴-C₃₋₈ シクロアルキルピペラジンカルボニル(例えばN⁴-シクロペンチルピペラジンカルボニル、N⁴-シクロヘキシルピペラジンカルボニル等)、N⁴-5ないし7員異項環ピペラジンカルボニル(例えばN⁴-ピリジルピペラジンカルボニル、N⁴-フリルピペラジンカルボニル、N⁴-チエニルピペラジンカルボニル等)、N⁴-C₆₋₁₂ アリールピペラジンカルボニル(例えばN⁴-フェニルピペラジンカルボニル、N⁴-{4-メチルフェニル}ピペラジンカルボニル等)、N⁴-C₇₋₁₅ アラルキルピペラジンカルボニル(例えばN⁴-ベンジルピペラジンカルボニル、N⁴-フェネチルピペラジンカルボニル、N⁴-{1,2-ジフェニルエチル}ピペラジンカルボニル等)、N⁴-{芳香族複素環-C₁₋₆ アルキル}ピペラジンカルボニル(例えばN⁴-[2-{インドール-2-イル}エチル]ピペラジンカルボニル、N⁴-[2-{インドール-3-イル}エチル]ピペラジンカルボニル等)、N⁴-C₁₋₆ 脂肪族アシルピペラジンカルボニル(例えばN⁴-アセチルピペラジンカルボニル、N⁴-プロピオニルピペラジンカルボニル等)、N⁴-C₄₋₉ 脂環状アシルピペラジンカルボニル(例えばN⁴-シクロペンタンカルボニルピペラジンカルボニル、N⁴-シクロヘキサンカルボニルピペラジンカルボニル等)、N⁴-C₇₋₁₅ アリールアシルピペラジンカルボニル(例えばN⁴-ベンゾイルピペラジンカルボニル、N⁴-{4-メチルベンゾイル}ピペラジンカルボニル等)、

N⁴-C₈₋₁₆ アラルキルアシルピペラジンカルボニル (例えばN⁴-フェニルアセチルピペラジンカルボニル、N⁴-{2-フェニルプロピオン}ピペラジンカルボニル、N⁴-{3-フェニルプロピオン}ピペラジンカルボニル、N⁴-ジフェニルアセチルピペラジンカルボニル、N⁴-{1-ナフチルアセチル}ピペラジンカルボニル、N⁴-{2-ナフチルアセチル}ピペラジンカルボニル等)、N⁴-{芳香族複素環-カルボニル}ピペラジンカルボニル (例えばN⁴-{インドール-2-イルカルボニル}ピペラジンカルボニル、N⁴-{インドール-3-イルカルボニル}ピペラジンアミド等)、N⁴-{芳香族複素環-アルキルカルボニル}ピペラジンカルボニル (例えばN⁴-{インドール-2-イルアセチル}ピペラジンカルボニル、N⁴-{インドール-3-イルアセチル}ピペラジンカルボニル等)、C₁₋₆ アルコキシカルボニル (例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル等)、C₃₋₈ シクロアルキルオキシカルボニル (例えばシクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等)、C₇₋₁₅ アラルキルオキシカルボニル (例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル等) 等が挙げられる。上記したカルバモイル基の中にはα-アミノ酸とのアミドやオリゴペプチド (例えばジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド等) とのアミドも含まれる。

【0013】カルボキシ基が置換されたα-アミノ酸としては、例えばN⁴-メチルアスパラギン、N⁴-フェニルアスパラギン、N⁴-ベンジルアスパラギン、N⁴-フェネチルアスパラギン、N⁴-(2-{インドール-3-イル}エチル)アスパラギン、N⁵-メチルグルタミン、N⁵-フェニルグルタミン、N⁵-ベンジルグルタミン、N⁵-フェネチルグルタミン、N⁵-(2-{インドール-3-イル}エチル)グルタミン、アスパラギン酸β-メチルエステル、アスパラギン酸β-シクロプロピルエステル、アスパラギン酸β-ベンジルエステル、アスパラギン酸β-フェネチルエステル、アスパラギン酸β-N⁴-フェニルピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(2-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(3-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(4-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(2-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(3-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(4-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(2-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(3-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(4-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(4-ニトロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(4-フルオロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸

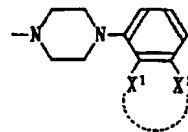
β-N⁴-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(2-ピリジル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸β-N⁴-(2-ピリミジル)ピペラジンアミド、グルタミン酸γ-メチルエステル、グルタミン酸γ-シクロプロピルエステル、グルタミン酸γ-ベンジルエステル、グルタミン酸γ-フェネチルエステル等が挙げられる。

【0014】式【I】において、X又はYで表されるα-アミノ酸残基の母体となるα-アミノ酸はD体、L体、DL体のいずれでもよいが、X、YのいずれもL体がより好ましい。Yとしては、アスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、プロリン、ロイシン及びトリプトファンからなる群から選ばれるアミノ酸残基が好ましく、とりわけL-アスパラギン酸残基が好ましい。

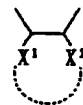
【0015】Xとしては、好ましくは次の式【化5】



で表される基を示し、ここにおいて、Gは部分構造式【化6】



(式中、X¹及びX²はそれぞれ水素原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基を示し、【化7】

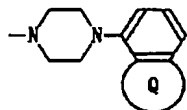


はX¹及びX²とが結合して環を形成してもよいことを示す。)で表される基を示す。X¹又はX²で表されるC₁₋₆ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等が用いられ、特にメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル等のC₁₋₃ アルキル基等が好ましく、中でもメチルが好ましい。X¹又はX²で表されるC₁₋₆ アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等が用いられ、特にメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ等のC₁₋₃ アルコキシ基等が好ましく、中でもメトキシ、エトキシが好ましい。X¹又はX²

で表されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられ、特に塩素が好ましい。

【0016】 X^1 と X^2 とが結合して環を形成する場合、 G は、式

【化8】

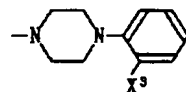


で表される基が好ましい。環 Q としては、例えば O 、 N 、 S 等のヘテロ原子を1ないし3個程度含んでいてもよい4ないし7員環（飽和炭素環、芳香族炭素環、飽和複素環、芳香族複素環等）等が用いられる。環 Q の内、環状炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3ないし8のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル等の炭素数3ないし8のシクロアルケニル基、例えばフェニル、1-又は2-ナフチル、1-、2-又は9-アントリル、1-、2-、3-、4-又は9-フェナントリル、1-、2-、4-、5-又は6-アズレニル等の炭素数6ないし14のアリール基等が用いられる。

【0017】環 Q の内、複素環基としては、例えば2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、2-又は3-ピロリル、2-、4-又は5-オキサジニル、2-、4-又は5-チアゾリル、3-、4-又は5-ピラゾリル、2-、4-又は5-イミダゾリル、3-、4-又は5-イソオキサゾリル、3-、4-又は5-イソチアゾリル、3-又は5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、3-又は5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-又は2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-、3-又は4-ピリジニル、N-オキシド-2-、3-又は4-ピリジニル、2-、4-又は5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-又は5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オキソイミダジニル、ジオキソトリアジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-又は4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-又は4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えばベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4, 50

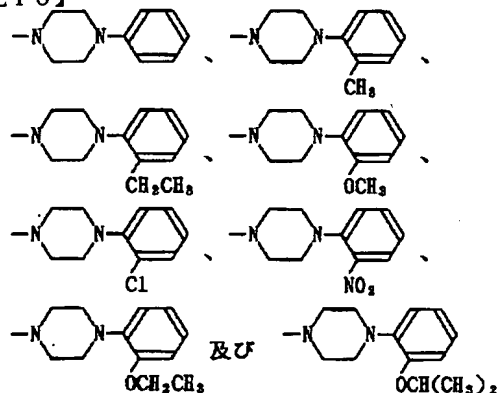
5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性又は3環性縮合環基等の炭素原子以外に例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子等のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員環又はその縮合環等が用いられる。

【0018】上記したものの中でも、 G は式【化9】



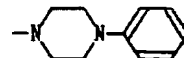
(X^3 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基を示す。)で表される基が好ましい。その具体例を挙げれば、例えば

【化10】



等であり、とりわけ

【化11】



が好ましい。即ち、 X としてはアスパラギン酸 β -4-フェニルピペラジニアミド残基が最も好ましい。また、 G には、D体、L体、DL体のいずれも含まれるが、中でもL体が好ましい。

【0019】式【I】において、 A で表されるD-酸性- α -アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えば側鎖にカルボキシル基、スルホン基又はテトラゾリル基のような酸性基を有するアミノ酸が挙げられる。その具体例としては、D-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸、D-ホモシステイン酸、D- β -(5-テトラゾリル)アラニン、D-2-アミノ-4-(5-テトラゾリル)酪酸等が挙げられるが、特にD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸が好ましい。

Aとしては、D-アスパラギン酸残基が最も好ましい。式 [I] において、Bで表される中性- α -アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えばアラニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、アロイソロイシン、ノルロイシン、tert-ロイシン、 γ -メチルロイシン、フェニルグリシン、フェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペリジン酸(ピペリジン-2-カルボン酸)、2-チエニルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸、2-シクロペンチルグリシン、2-シクロヘキシルグリシン等の α -アミノ酸が挙げられる。上記の中性- α -アミノ酸にL体とD体が存在する場合はD体の方が好ましい。中でも、C₁₋₆ アルキル基、C₅₋₇ シクロアルキル基、C₇₋₁₁ アラルキル基、C₆₋₁₀ アリール基、C₁₋₆ アルコキシ基又はC₁₋₆ アルカノイル基で置換されていてもよい酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員複素環基を有していてもよいD-中性- α -アミノ酸残基が好ましく、とりわけD-ロイシン、D-アロイソロイシン、D-tert-ロイシン、D- γ -メチルロイシン、D-フェニルグリシン、D-2-チエニルアラニン、D-2-チエニルグリシン、D-3-チエニルグリシン、D-2-シクロペンチルグリシンがより好ましい。Bとしては、D-2-チエニルグリシン残基が最も好ましい。これらの中性- α -アミノ酸の α -アミノ基はC₁₋₆ アルキル基(例えばメチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル等)で置換されていてもよい。このような α -アミノ酸としては、例えばN-メチルロイシン、N-メチルアロイソロイシン、N-メチル-tert-ロイシン、N-メチル- γ -メチルロイシン、N-メチルフェニルグリシン等が挙げられ、これらもD体の方が好ましい。Bは好ましくはC₁₋₆ アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいフェニルグリシン、フェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-チエニルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペリジン-2-カルボン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸及び1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸からなる群から選ばれるD-又はL-中性- α -アミノ酸残基である。このうち好ましくはD-中性- α -アミノ酸残基である。

【0020】式 [I] において、Cで表されるL- α -アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えばグリ

シン、L-アラニン、L-バリン、L-ノルバリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-tert-ロイシン、L-ノルロイシン、L-メチオニン、L-2-アミノ酪酸、L-セリン、L-スレオニン、L-フェニルアラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-アスパラギン、L-グルタミン、L-リジン、L-トリプトファン、L-アルギニン、L-チロシン、L-プロリン等、通常一般に知られているL- α -アミノ酸が挙げられ、特にL-ロイシン、L-ノルロイシン、L-トリプトファンが好ましい。CとしてはL-ロイシン残基が最も好ましい。これらのL- α -アミノ酸の α -アミノ基はC₁₋₆ アルキル基(例えばメチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル等)で置換されていてもよい。このようなL- α -アミノ酸としては、例えばL-N-メチルロイシン、L-N-メチルノルロイシン、L-N(α)-メチルトリプトファン等が挙げられる。

【0021】式 [I] において、Eで表される芳香環基を有するD- α -アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えば側鎖に芳香環基を有するD- α -アミノ酸が挙げられる。その具体例としては、D-トリプトファン、D-5-メチルトリプトファン、D-フェニルアラニン、D-チロシン、D-1-ナフチルアラニン、D-2-ナフチルアラニン、D-3-ベンゾチエニルアラニン、D-4-ビフェニルアラニン、D-ペンタメチルフェニルアラニン等が挙げられ、D-トリプトファン、D-5-メチルトリプトファンが好ましい。中でもD-トリプトファンがより好ましい。これらの芳香環を有するD- α -アミノ酸の α -アミノ基はC₁₋₆ アルキル基(例えばメチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル等)で置換されていてもよく、また、D-トリプトファンのインドール環の α -アミノ基はC₁₋₆ アルキル(例えばメチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル等)、C₃₋₈ シクロアルキル(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル等)、C₆₋₁₂ アリール(例えばフェニル、4-メチルフェニル等)、C₇₋₁₅ アラルキル(例えばベンジル、フェネチル等)等の炭化水素基やC₁₋₆ 脂肪族アシル(好ましくはC₁₋₆ アルカノイル)(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等)、C₄₋₉ 脂環状アシル(好ましくはC₅₋₇ シクロアルキルカルボニル)(例えばシクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等)、C₇₋₁₅ アリールアシル(好ましくはC₆₋₁₂ アリールカルボニル)(例えばベンゾイル、4-メチルベンゾイル等)、C₈₋₁₆ アラルキルアシル(好ましくはC₆₋₁₂ アリール-C₂₋₄ アルカノイル)(例えばフェニルアセチル、2-フェニルプロピオニル、3-フェニルプロピオニル、ジフェニルアセチル等)、C₁₋₆ アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)等のアシル基で置換されていてもよい。このような α -アミノ酸としては、例えばD-N(α)-メチルトリプトファン、D-N-メチルフェニルアラニン、D-N-メチルチロシ

ン、D-N^m-メチルトリプトファン、D-N^m-エチルトリプトファン、D-N^m-ホルミルトリプトファン、D-N^m-アセチルトリプトファン等が挙げられる。中でもD-N^m-メチルトリプトファン、D-N^m-ホルミルトリプトファン、D-N^m-アセチルトリプトファンがより好ましい。Eとしては、D-トリプトファン残基が最も好ましい。

【0022】式〔I〕で表わされるペプチド又はその塩の好ましい具体例は次のようなものである。XがL体、YがL体、AがD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸、D-システイン酸及びD-テトラゾリルアラニン残基からなる群から選ばれる基、BがD体、Bが1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸及び1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸残基からなる群から選ばれる基、BがD-ロイシン、D-アロイソロイシン、D-tert-ロイシン、D-γ-メチルロイシン、D-フェニルグリシン、D-2-チエニルグリシン、D-3-チエニルグリシン、D-2-シクロペンチルグリシン、D-フェニルアラニン、D-2-チエニルアラニン、D-バリン、D-2-フリルグリシン及びD-3-フリルグリシン残基からなる群から選ばれる基、CがL-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-ノルロイシン及び芳香族基を有するL-αアミノ酸残基からなる群から選ばれる基、EがD-トリプトファン又はその誘導体、D-1-ナフチルアラニン、D-2-ナフチルアラニン、D-ベンゾチエニルアラニン、D-4-ビスフェニルアラニン及びD-ペンタメチルフェニルアラニン残基からなる群から選ばれる基、D-トリプトファンの誘導体が、D-N^m-メチルトリプトファン、D-N^m-ホルミルトリプトファン及びD-N^m-アセチルトリプトファン残基からなる群から選ばれる基である。さらに好ましい具体例は次のようなものである。AがD-アスパラギン酸残基；Xがトリプトファン、L-(β-4-フェニルピペラジニアミド)アスパラギン酸、L-[β-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニアミド]アスパラギン酸、L-N(δ)-フェニルアセチルオルニチン、L-(N⁴-[インドール-3-イル]アセチル)オルニチン、L-(4-ベンジルオキシ)プロリン、L-(N⁵-ベンジル)グルタミン又はL-(N(δ)-[インドール-3-イル]エチル)アスパラギン残基；YがL-ロイシン、L-アスパラギン酸又はL-O-ベンジルセリン残基；BがD-ロイシン、D-γ-メチルロイシン、D-2-チエニルグリシン又はD-3-チエニルグリシン残基；CがL-ロイシン、L-フェニルアラニン及びL-トリプトファン残基からなる群から選ばれる基；及びEがD-トリプトファン残基である。また、以下のものも好ましい。Xがトリプトファン、L-(β-4-フェニルピペラジニアミド)アスパラギン酸、L-[β-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニアミド]アスパラ

ギン酸、L-N(δ)-フェニルアセチルオルニチン、L-(N⁴-[インドール-3-イル]アセチル)オルニチン、L-(4-ベンジルオキシ)プロリン、L-(N⁵-ベンジル)グルタミン又はL-(N(δ)-[インドール-3-イル]エチル)アスパラギン残基；YがL-アスパラギン酸又はL-ロイシン残基；AがD-アスパラギン酸残基；BがD-2-チエニルグリシン残基；CがL-ロイシン、L-フェニルアラニン又はL-トリプトファン残基；及びEがD-トリプトファン残基である。

【0023】式〔I〕で表される環状ヘキサペプチド又はそのエステル若しくはその塩としては式

Cyclo [-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-]

〔式中、Asp(R1)はアスパラギン酸β-4-フェニルピペラジニアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。〕で表される化合物又はその塩が最も好ましく、その際塩としてはジナトリウム塩が好ましい。式〔I〕で表される化合物のエステルとしては、α-アミノ酸残基の側鎖としてカルボキシル基を有する場合のアルキルエステル等が用いられる。そのようなアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等が用いられる。

【0024】本発明で用いられる環状ヘキサペプチド

〔I〕(式〔I〕で表される化合物)はEP-A-528312および特開平6-9689号公報記載の方法により又はその方法に準じて製造することができ、またペプチド合成の常套手段で製造しうる。即ち、液相合成法、固相合成法のいずれによってもよいが、液相合成法が好ましい場合もある。そのようなペプチド合成の手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば、M. Bodansky 及び M. A. Ondetti 著、ペプチド シンセシス(Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn 及び K. Hofmann 著、ザ プロテインズ(The Proteins)、第2巻、H. Nenrath、R.L. Hill 編集、アカデミック プレス インク、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫他著「ペプチド合成の基礎と実験」丸善(株)1985年；矢島治明、榊原俊平他著、生化学実験講座1、日本生化学会編、東京化学同人1977年；木村俊他著、統生化学実験講座2、日本生化学会編、東京化学同人1987年；J. M. Stewart 及び J. D. Young 著、ソリッド フェイズ ペプチド シンセシス(Solid Phase Peptide Synthesis)、ピアス ケミカル カンパニー、イリノイ、1984年等に記載された方法、たとえばアジド法、クロリド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法、BOP試薬を用いる方法等が挙げられる。

【0025】本発明で用いられる環状ヘキサペプチド〔I〕は、そのペプチド結合の任意の位置で2分される

2種のフラグメントの一方に相当する反応性カルボキシル基を有する原料と、他方のフラグメントに相当する反応性アミノ基を有する原料をペプチド合成の常套手段で縮合させ、ついで生成物のC末端 α -カルボキシル基及びN末端 α -アミノ基の保護基を同時に又は段階的に除去したのちこの両者を公知の縮合方法により分子内で縮合し環状化合物を得、さらに生成物が保護基を有する場合、その保護基を常套手段で脱離することにより製造しうる。上記第一の原料及び他の第二の原料は通常アミノ酸及び/又はペプチドフラグメントであり、これらは両者を結合させることによって目的とする式〔I〕の環状ヘキサペプチド若しくはそれらの塩を形成する。これらは通常直鎖若しくは分枝状である。「反応性カルボキシル基」とは即ちカルボキシル基そのもの若しくは活性化されたカルボキシル基を指す。また「反応性アミノ基」とは即ちアミノ基そのもの若しくは活性化されたアミノ基を指す。通常は、上記縮合に作用する2つの官能基の内の一方が活性化されている。該縮合反応に関与しないカルボキシル基及びアミノ基は該縮合反応に入る前に保護されている。原料の反応に関与すべきでない官能基の保護及び保護基、並びにその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化等もまた公知の基あるいは公知の手段から適宜選択しうる。

【0026】原料のアミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、tert-アミルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタリル、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイロ、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル等が挙げられる。カルボキシル基の保護基としては、例えばアルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2-アダマンチル等のアルキル基）、ベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、4-クロロベンジル、ベンズヒドリル、フェナシル、ベンジルオキシカルボニルヒドラジド、tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジド、トリチルヒドラジド等が挙げられる。

【0027】セリンの水酸基は、例えばエステル化又はエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては、例えばアセチル基等の低級脂肪酸アシル基、ベンゾイル基等のアリアルアシル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の炭酸から誘導される基等が挙げられる。またエーテル化に適する基としては、例えばベンジル基、テトラヒドロピラニル基、tert-ブチル基等である。しかしながら、セリンの水酸基は必ずしも保護する必要はない。チ

ロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えばベンジル、2,6-ジクロロベンジル、2-ニトロベンジル、2-プロモベンジルオキシカルボニル、tert-ブチル等が挙げられるが、必ずしも保護する必要はない。メチオニン、スルホキニドの形で保護しておいてもよい。ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、パラトルエンスルホニル、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジルオキシメチル、tert-ブトキシメチル、tert-ブトキシカルボニル、トリチル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル等が挙げられるが、必ずしも保護する必要はない。トリプトファンのインドールの保護基としては、ホルミル、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホニル、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ジフェニルホスフィノチオイロ等が挙げられるが、必ずしも保護する必要はない。

【0028】原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば対応する酸無水物、アジド、活性エステル〔アルコール（例えば、ペンタクロロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド、N-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシフタルイミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾール）とのエステル〕等が挙げられる。原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えば対応するリン酸アミドが挙げられる。縮合反応は溶媒の存在下に行うことができる。溶媒としては、ペプチド縮合反応に使用しうるものが知られているものから適宜選択されうる。例えば無水又は含水のジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、ジオキサン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、N-メチルピロリドンあるいはこれらの適宜の混合物等が挙げられる。反応温度は、ペプチド結合形成反応に使用されることが知られている範囲から適宜選択され、通常約-20℃ないし30℃の範囲から適宜選択される。分子内環化反応はペプチドの任意の位置で公知の方法で行なうことができる。例えば、まず保護されたペプチドのC末端アミノ酸の末端 α -カルボキシル保護基を公知の方法で脱離し、ついでこれを公知の方法で活性化したのちN末端アミノ酸の末端 α -アミノ保護基を公知の方法で脱離するとともに分子内で環化することもできる。あるいは保護されたペプチドのC末端アミノ酸の末端 α -カルボキシル保護基及びN末端アミノ酸の末端 α -アミノ保護基を同時に脱離したのち公知の縮合反応により分子内で環化してもよい。また分子内環化反応は高度希釈下で行なったほうが好ましい場合もある。

【0029】保護基の脱離方法としては、例えばPd黒

あるいはPd-炭素等の触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液等による酸処理や、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元等も挙げられる。上記酸処理による脱離反応は、一般に-20℃ないし40℃の温度で行われるが、酸処理においては、アニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1,4-ブタンジチオール、1,2-エタンジチオールのようなカチオン補足剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2,4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1,2-エタンジチオール、1,4-ブタンジチオール等の存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム、希アンモニア等によるアルカリ処理によっても除去される。このようにして製造された環状ヘキサペプチド [I] は反応終了後、ペプチドの分離精製手段、例えば、抽出、分配、再沈殿、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等によって採取される。本発明で用いられる環状ヘキサペプチド [I] は自体公知の方法により上記の金属塩、塩基又は塩基性化合物との塩、無機酸付加塩、有機酸塩等として得ることができ、とりわけ薬理学的に許容される酸付加塩、例えば無機酸(例えば塩酸、硫酸、リン酸)あるいは有機酸(例えば酢酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、蔞酸、メタンスルホン酸)等との塩としても得ることができる。

【0030】本明細書において、アミノ酸及びペプチド等を略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。

| | |
|----------|-----------------------|
| Gly | : グリシン |
| Sar | : サルコシン(N-メチルグリシン) |
| Ala | : アラニン |
| Val | : バリン |
| Nva | : ノルバリン |
| Ile | : イソロイシン |
| allle | : アロイソロイシン |
| Nle | : ノルロイシン |
| Leu | : ロイシン |
| N-MeLeu | : N-メチルロイシン |
| tLeu | : tert-ロイシン |
| yMeLeu | : ガンマメチルロイシン |
| Met | : メチオニン |
| Arg | : アルギニン |
| Arg(Tos) | : Nε-パラトルエンスルホニルアルギニン |

| | |
|--|---|
| Lys | : リジン |
| Lys(Mtr) | : N(ε)-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)リジン |
| Orn | : オルニチン |
| Orn(COPh) | : N(δ)-ベンゾイルオルニチン |
| Orn(COCH ₂ Ph) | : N(δ)-フェニルアセチルオルニチン |
| Orn(COCH ₂ CH ₂ Ph) | : N(δ)-(3-フェニルプロピオニル)オルニチン |
| Orn(COCH ₂ -Ind) | : N(δ)-({インドール-3-イル}アセチル)オルニチン |
| His | : ヒスチジン |
| His(Bom) | : N(π)-ベンジルオキシメチルヒスチジン |
| His(Bzl) | : N(τ)-ベンジルヒスチジン |
| Asp | : アスパラギン酸 |
| Asn(CH ₂ Ph) | : N ⁴ -ベンジルアスパラギン |
| Asn(CH ₂ CH ₂ Ph) | : N ⁴ -フェネチルアスパラギン |
| Asn(CH ₂ CH ₂ -Ind) | : N ⁴ -(2-{インドール-3-イル}エチル)アスパラギン |
| Asn(Me·CH ₂ CH ₂ Ph) | : N ⁴ -メチル-N ⁴ -フェネチルアスパラギン |
| Asn(CH ₂ CHMePh) | : N ⁴ -({2-フェニル}プロピル)アスパラギン |
| Asp(R1) | : アスパラギン酸 β-4-フェニルピペラジン アミド |
| Asp(R2) | : アスパラギン酸 β-4-フェニルピペラジン アミド |
| Asp(R3) | : アスパラギン酸 β-インドリン アミド |
| Asp(R4) | : アスパラギン酸 β-1-アミノインダン アミド |
| Asp(R5) | : アスパラギン酸 β-1-アミノテトラヒドロナフタレン アミド |
| Asp(R6) | : アスパラギン酸 β-4-アセチルピペラジン アミド |
| Asp(R7) | : アスパラギン酸 β-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン アミド |
| Asp(R8) | : アスパラギン酸 β-4-(3-クロロフェニル)ピペラジン アミド |
| Asp(R9) | : アスパラギン酸 β-4-(4-クロロフェニル)ピペラジン アミド |
| Asp(R10) | : アスパラギン酸 β-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン アミド |
| Asp(R11) | : アスパラギン酸 β-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン アミド |
| Asp(R12) | : アスパラギン酸 β-4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン アミド |
| Asp(R13) | : アスパラギン酸 β-4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン アミド |

| | |
|---|--|
| Asp(R14) | : アスパラギン酸 β -4-(4-フル オロフェニル) ピペラジン アミド |
| Asp(R15) | : アスパラギン酸 β -4-(3-トリ フルオロメチルフェニル) ピペラジン アミド |
| Asp(R16) | : アスパラギン酸 β -4-(2-ピリ ジル) ピペラジンアミド |
| Glu | : グルタミン酸 |
| Gln(CH ₂ Ph) | : N ⁵ -ベンジルグルタミン |
| Gln(CH ₂ CH ₂ Ph) | : N ⁵ -フェネチルグルタミン |
| Gln(CH ₂ CH ₂ -Ind) | : N ⁵ -(2-{インドール-3-イル}エ チル)グルタミン |
| Glu(R3) | : グルタミン酸 γ -インドリン アミ ド |
| Glu(R4) | : グルタミン酸 γ -1-アミノインダ ン アミド |
| Glu(R5) | : グルタミン酸 γ -1-アミノテトラ ヒドロナフタレンアミド |
| Cys | : システイン |
| Cta | : システイン酸 |
| Ser | : セリン |
| Ser(Bzl) | : O-ベンジルセリン |
| Thr | : スレオニン |
| Thr(Bzl) | : O-ベンジルスレオニン |
| Pro | : プロリン |
| Tpr | : チオプロリン |
| Hyp | : 4-ヒドロキシプロリン |
| Hyp(Bzl) | : 4-ベンジルオキシプロリン |
| Azc | : アゼチジン-2-カルボン酸 |
| Pip | : ピペコリン酸 (ピペリジン-2-カ ルボン酸) |
| Phe | : フェニルアラニン |
| N-MePhe | : N-メチルフェニルアラニン |
| Tyr | : チロシン |
| Trp | : トリプトファン |
| mTrp | : 5-メチルトリプトファン |
| N-MeTrp | : N(α)-メチルトリプトファン |
| Trp(Me) | : N ^m -メチルトリプトファン |
| Trp(For) | : N ^m -ホルミルトリプトファン |
| Trp(Ac) | : N ^m -アセチルトリプトファン |
| Phg | : フェニルグリシン |
| NaI(1) | : 1-ナフチルアラニン |
| NaI(2) | : 2-ナフチルアラニン |
| Thi | : 2-チエニルアラニン |
| Thg(2) | : 2-チエニルグリシン |
| Thg(3) | : 3-チエニルグリシン |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Acpr | : 1-アミノシクロプロパン-1-カル ボン酸 |
| Acbu | : 1-アミノシクロブタン-1-カルボ ン酸 |
| Acpe | : 1-アミノシクロペンタン-1-カル ボン酸 |
| Achx | : 1-アミノシクロヘキサン-1-カル ボン酸 |
| Achp | : 1-アミノシクロヘプタン-1-カル ボン酸 |
| Tic | : テトラヒドロイソキノリン-2-カ ルボン酸 |
| Cpg | : シクロペンチルグリシン |
| また本明細書中で常用される保護基及び試薬を下記の略 号で表記する。 | |
| AcOEt | : 酢酸エチル |
| Boc | : t e r t -ブトキシカルボニル |
| Bzl | : ベンジル |
| BrZ | : 2-ブロモベンジルオキシカルボニ ル |
| ClZ | : 2-クロロベンジルオキシカルボニ ル |
| Tos | : パラトルエンスルホニル |
| For | : ホルミル |
| OBzl | : ベンジルエステル |
| OPac | : フェナシルエステル |
| ONB | : HONBエステル |
| TFA | : トリフルオロ酢酸 |
| TEA | : トリエチルアミン |
| IBCF | : イソブチルクロロホルメート |
| DMF | : N,N-ジメチルホルムアミド |
| DCC | : N,N'-ジシクロヘキシルカルボジ イミド |
| DCU | : N,N'-ジシクロヘキシルウレアH |
| ONB | : N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン -2,3-ジカルボキシイミド |
| HOBt | : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール |
| DCM | : ジクロロメタン |
| THF | : テトラヒドロフラン |
| 40 | 【0031】本発明において使用される抗エンドセリン 作用を有する化合物の例としては、式〔I〕で表される 化合物又はそのエステル若しくはその塩のほか下記 〔表1-1〕ないし〔表1-6〕に示すもの等が挙げら れる。 【表1】 |

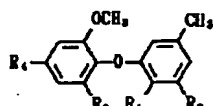
(表1-1)

| 化合物名 | 選択性 | 記載文献 |
|---|---------|--|
| (Dpr ¹ -Asp ¹⁵)ET-1 | ETA | Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 7443-7446(1991) |
| PD142893 Ac-D-Dip-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp. 2Na | ETA/ETB | J. Med. Chem., 35, 3301-3303(1992) |
| PD145065 Ac-D-Bhg-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp. 2Na | ETA/ETB | Med. Chem. res., 3, 154-162(1993) |
| IRL-1038 (Cys ¹¹ -Cys ¹⁵)-ET-1(11-21) | ETB | FEBS Lett., 311, 12-16(1992) |
| BQ-123 cyc(D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu) | ETA | J. Med. Chem., 35, 2139-2142(1992) |
| BQ-153 cys(D-Sal-L-Pro-D-Val-L-Leu-D-Trp) | ETA | Life Sci., 50, 247-255(1992) |
| BQ-485 perhydroazepin-1-yl-L-leucyl-D-tryptophanyl-D-tryptophan | ETA | Biochem. Biophys. Res. Commun., 195, 969-975(1993) |
| BQ-788 Dapc-γ-MeLeu-D-Trp(1-CO ₂ CH ₃)-D-Nis-OH | ETB | Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 4892-4896(1994) |
| FR139317 (R)-2-[(S)-2-[(1-[hexahydro-1H-azepinyl]carbonyl)-amino-methyl-pentamoyl]-amino-3-(3-[1-methyl-1H-indolyl])propionylamino-3-(2-pyridyl)propionic acid | ETA | J. Pharmacol. Exp. Ther., 264, 1040-1046(1993) |
| BES-7011 cyc(Gly-Asn-Trp-His-Gly-Thr-Ala-Pro-Asp)-Trp-Phe-Asn-Tyr-Tyr-Trp | ETB | J. Antibiotics., 47, 269-275(1994) |
| PD151242 (N-[(hexahydro-1-azepinyl)carbonyl])-L-Leu(1-Me)-D-Trp-D-Tyr | ETA | Br. J. Pharmacol., 111, 4-6(1994) |

(表1-2)

| 化合物名 | 選択性 | 記載文献 |
|---|-----|---|
| IRL2500 N-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-methyl-(D)-[(4-phenyl)-phenyl]-alanyl-L-tryptophan | ETB | J. Cardiovas. Pharmacol., 26, S393-S396(1995) |
| IRL2659 N-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-methyl-(D)-[(4-(3-thienyl)-phenyl)-alanyl-L-tryptophan | ETB | 4th International Conference on Endothelins(ET-IV) (1995, 4, London) Trends. Pharmacol. Sci., 16, 217-222(1995) |
| IRL2796 N-(3,5-dimethylbenzoyl)-N-methyl-(D)-[(4-(5-isoxazolyl)-phenyl)-alanyl-L-tryptophan | ETB | 4th International Conference on Endothelins(ET-IV) (1995, 4, London) Trends. Pharmacol. Sci., 16, 217-222(1995) |
| VS809A 2-acetamido-3-[(1,4,4a,5,6,6a,7,12,12a,12b-decahydro-4a,8,12a,12b-tetra-hydroxy-3-methyl-1,7,12-trioxobenz(a)anthracen-6a-yl)-thio]propionic acid | ETA | J. Antibiotics., 45, 1029-1040(1992) |
| 50-235 27-O-caffeoyl myricerone | ETA | FEBS Lett., 305, 41-44(1992) |
| 97-139 27-O-3-[2-(3-carboxy-acryloylamino)-5-hydroxy-phenyl]-acryloyloxy myricerone, sodium salt | ETA | J. Pharmacol. Exp. Ther., 268, 1122-1128(1994) |

(表 1-3)

| 化合物名 | 選択性 | 記載文献 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|--|--------------------|------------------|----------------|---|------|----|--------------------|----|---|--------------------|------------------|--------------------|------------------|---|------|----|------|----|---|---------------------|----|--------------------|----|-----|--------------------------------------|
| <p>Asterric acid</p> <div></div> <table><thead><tr><th></th><th>R₁</th><th>R₂</th><th>R₃</th><th>R₄</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>COOH</td><td>OH</td><td>COOCH₃</td><td>OH</td></tr><tr><td>2</td><td>COOCH₃</td><td>OCH₃</td><td>COOCH₃</td><td>OCH₃</td></tr><tr><td>3</td><td>COOH</td><td>OH</td><td>COOH</td><td>OH</td></tr><tr><td>4</td><td>CONHNH₂</td><td>OH</td><td>COOCH₃</td><td>OH</td></tr></tbody></table> | | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | 1 | COOH | OH | COOCH ₃ | OH | 2 | COOCH ₃ | OCH ₃ | COOCH ₃ | OCH ₃ | 3 | COOH | OH | COOH | OH | 4 | CONHNH ₂ | OH | COOCH ₃ | OH | ETA | J. Antibiotics., 45, 1684-1685(1992) |
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | COOH | OH | COOCH ₃ | OH | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | COOCH ₃ | OCH ₃ | COOCH ₃ | OCH ₃ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | COOH | OH | COOH | OH | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | CONHNH ₂ | OH | COOCH ₃ | OH | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Ro46-2005 4-tert-butyl-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(3-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-benzenesulphonamide</p> | ETA/ETB | Nature, 365, 759-761(1993) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Bosentan(Ro47-0203) 4-tert-butyl-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzene sulphonamide</p> | ETA/ETB | Circulation., 88, 1-316(1993) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Ro46-8443 4-tert-butyl-N-[(5S)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-benzene sulphonamide</p> | ETB | J. Cardiovasc. Pharmacol, 26(Supple. 3) S262-S264 (1995) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>SB-209670 (1S,2R,3S)-3-(2-carboxy-methoxy-4-methoxyphenyl)-1-(3,4-methylene dioxypheyl)-5-(prop-1-yloxy)indane-2-carboxylic acid</p> | ETA/ETB | J. Med. Chem., 37, 1553-1557(1994) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

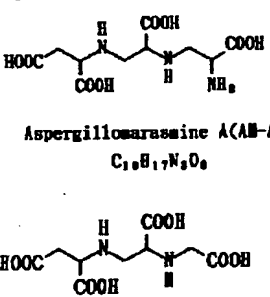
(表 1-4)

| 化合物名 | 選択性 | 記載文献 |
|--|---------|--|
| SB-217242 (+)-(1S, 2R, 3S)-3-[2-(2-hydroxyeth-1-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1-(3,4-methylenedioxypheyl)-5-(prop-1-yloxy)indan-2-carboxylic acid | ETA/ETB | J. Cardivas. Pharmacol., 26, S404-S407(1995) |
| BMS-182874 5-(dimethylamino)-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-1-naphthalene sulphonamide | ETA | J. Med. Chem., 37, 329-331(1994) |
| CGS-27830 1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridine-carboxylic acid | ETA/ETB | Bioorg. Med. Chem. Lett., 3, 2099-2104(1993) |
| PD155080 2-benzo(1,3)dioxol-5-yl-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-enoate | ETA | J. Med. Chem., 38, 1259-1263(1995) |
| PD156707 2-benzo(1,3)dioxol-5-yl-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-but-2-enoate | ETA | J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 1410-1417(1995) |
| PD155719 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-3[(3-propoxyphenyl)methyl]-2-butenolic acid | ETA | J. Cardivas. Pharmacol., 26, S358-S361(1995) |
| PD160672 3-benzo(1,3)dioxol-5-yl-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-one | ETA/ETB | J. Cardivas. Pharmacol., 26, S358-S361(1995) |
| PD160874 4-cyclohexyl-methyl-5-(2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-6-yl)-5-hydroxy-3-(7-methoxybenzo(1,3)-dioxol-5-yl)-5H-furan-2-one | ETA/ETB | J. Cardivas. Pharmacol., 26, S358-S361(1995) |

(表1-5)

| 化合物名 | 選択性 | 記載文献 |
|---|-------|---|
| L-749329 (±)N-(4-isopropyl benzene sulphonyl)-α-(4-carboxy-2-n-propylphenoxy)-3,4-methylene dioxy-phenyl acetamide | ETA | Cur. Med. Chem., 1, 271-312(1995) |
| L-751281 (±)N-[2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3-(4-carboxy-2-propylphenyl)-propanoyl]-4-(isopropyl) benzene sulphonamide | ETA | 4th International Conference on Endothelins(ET-IV) (1995. 4. London) |
| L-754142 (-)-N-(4-isopropyl benzene sulphonyl)-α-(4-carboxy-2-n-propylphenoxy)-3,4-methylene dioxy-phenyl acetamide | ETA | JPET 275, 1518-1526(1995) |
| Phosphoranidon H-phosphonyl L-Leu-L-Trp | ECE阻害 | Eur. J. Pharmacol., 185, 103-106(1990) |
| N-2-(2-naphthyl)ethyl-phosphonyl-L-Leu-L-Trp | ECE阻害 | J. Cardiovas. Pharmacol., 26, S65-68(1995) USP 5330978 |
| CGS-26393 (S)-2-diphenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl-aminomethyl phosphonic acid | ECE阻害 | Biochem. Biophys. Res. Commun., 204, 407-412(1994) |
| CGS-26393 diphenyl[(S)-2-diphenyl-4-yl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-ethylamino-ethyl] phosphonate | ECE阻害 | J. Cardiovas. Pharmacol., 26, S69-S71(1995) |
| S-17162 N-(2,3 dihydroxy propyl phosphonyl)-(S)-Leu-(S)-Trp-OH disodium salt | ECE阻害 | J. Cardiovas. Pharmacol., 26, S61-S64(1995) |

(表1-6)

| 化合物名 | 選択性 | 記載文献 |
|---|-------|---------------------------------------|
| Aspergillomarassin  Aspergillomarassin A(AM-A) C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₈ Aspergillomarassin B(AM-B) C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₈ | ECE阻害 | Jap. J. Pharmacol., 63, 187-193(1993) |

ETA: エンドセリンA受容体
ETB: エンドセリンB受容体
ECE: エンドセリン変換酵素
ET: エンドセリン

【0032】上記〔表1-1〕ないし〔表1-6〕に挙げられた化合物は、公知の方法又は上記表に記載の文献の開示に従って若しくは準じて製造することができる。上記〔表1-1〕ないし〔表1-6〕に挙げられた化合物及び式〔I〕で表される化合物は、ペプチド性化合物（例えば式〔I〕で表される化合物、BQ-123、BQ-153、RES-7011等の環状ペプチド、例えば〔Dpr¹-Asp¹⁵〕ET-1、PD142893、PD145065、IRL-1038、BQ-485、BQ-788等の鎖状ペプチド等）、非ペプチド性化合物（例えばFR13

9317、PD151242、〔表1-2〕ないし〔表1-6〕に挙げられた化合物等）に分類される。本発明においては、例えばペプチド性化合物等が好ましく、更に好ましくは環状ペプチドであり、中でも式〔I〕で表される化合物又はそのエステル若しくはその塩等が好ましい。本発明の抗エンドセリン作用としては、例えばエンドセリン受容体拮抗作用（例えばエンドセリンA受容体拮抗作用、エンドセリンB受容体拮抗作用、エンドセリンA/エンドセリンB受容体拮抗作用）、エンドセリン変換酵素阻

害作用、エンドセリン合成阻害作用等が挙げられ、中でもエンドセリン受容体拮抗作用が好ましい。本発明において、抗エンドセリン作用を有する化合物、特に式

〔I〕の化合物又はそのエステル若しくはその塩等を含有する製剤は、特に低毒性で、動物とりわけ哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ウサギ、マウス、ラット等）に対する脳梗塞疾患の予防治療剤、特に閉塞性脳梗塞疾患の予防治療剤として有用である。

【0033】脳梗塞疾患として具体的には、大脳皮質梗塞、大脳皮質白質梗塞、大脳白質梗塞、基底核・内包梗塞、橋梗塞、小脳梗塞、視床梗塞等が挙げられ、とりわけ、本発明の製剤は基底核・内包梗塞の治療又は予防に好ましく適用し得る。

【0034】また、本発明においては抗エンドセリン作用を有する化合物とともに脳梗塞疾患の予防及び治療に有効な他の医薬活性成分を併用してもよい。このような医薬活性成分としては、例えば抗凝血薬（例えばヘパリン、ワーファリン等）、血小板凝集阻止薬（例えばアスピリン、ジピダモール、スルフィンピラゾン等）、血栓溶解薬（例えばプラスミノゲン・アクチベーター、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ等）、脳血管拡張薬（例えばシンナリジン、サイ克蘭デレート、ペニシクランフマレート等）、微小血流改善薬（例えば低分子デキストラン、ペントキシフィリン、ソルコセリル等）、脳代謝賦活薬（例えばシチコリン、イフェンプロディール等）等が挙げられる。例えば式〔I〕の化合物又はそのエステル若しくはその塩等の抗エンドセリン作用を有する化合物を含有する本発明の製剤は、経口的及び非経口的に投与できる。非経口的には、例えば注射投与、吸入法、直腸投入あるいは局所投与により用いることができ、経口的には、例えば粉末、顆粒、錠剤、-pill剤、カプセル剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤等として用いることができ、それらは少なくとも一つの抗エンドセリン作用を有する化合物を単独で、あるいは薬理学的に許容される担体（アジュバンド剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤等）と混合して用いることができる。

【0035】本発明において、製剤中における抗エンドセリン作用を有する化合物の含有割合は、通常、0.01ないし100重量%、好ましくは0.1ないし50重量%である。医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。本明細書において、注射投与とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法等を含むものである。注射用調剤、例えば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤又は湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調整されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液等の非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液又は懸濁液であってよい。使用することのできるペーヒク

ルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液等が挙げられる。さらに、通常溶剤又は懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えばココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するもの等と混合して製造されることができる。

【0036】経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、-pill剤、カプセル剤等の上記したもののがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は、少なくとも一つの添加物、例えばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレート等の滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸等の保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システイン等の抗酸化剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤等が挙げられる。錠剤及び-pill剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤等が挙げられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水を含んでよい。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

【0037】抗エンドセリン作用を有する化合物を含有する本発明の製剤は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、成人（60kg）の脳梗塞疾患の予防治療剤として投与する場合、経口投与では1日量30ないし1000mg、好ましくは100ないし1000mg、静注では1日量1ないし500mg、3ないし300mg、好ましくは30ないし200mgを1日1回又は2ないし4回に分けて投与するのが好ましい。特に式〔I〕で表される化合物又はそのエステル若しくはその塩を含有する製剤を投与する場合は、静注で1日量3ないし300mg、好まし

くは30ないし200mgを1日1回又は2ないし4回に分けて投与するのが好ましい。

【0038】

【発明の実施の形態】以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

試験例1

全脳梗塞に対するエンドセリンA及びB受容体拮抗作用を有する化合物1の効果

化合物1：シクロ〔D- α -アスパルチル-3-〔(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]-L-アラニル-L- α -アスパルチル-D-2-〔2-チエニル)グリシル-L-ロイシル-D-トリプトフィル〕ジナトリウム塩(cyclo〔D- α -aspartyl-3-〔(4-phenylpiperazin-1-yl)carbonyl]-L-alanyl-L- α -aspartyl-D-2-〔2-thienyl)glycyl-L-leucyl-D-tryptophyl〕disodium salt)

方法：成熟雄性スナネズミを2グループに分け、15分間両側総頸動脈を閉塞することにより全脳梗塞モデルを作成した(Nagisaら、薬理と治療、23巻、103-108頁、1995年)。閉塞60分前及び再灌流60分後の計2回、対照として生理食塩水(溶媒)(グループA)、化合物1(3mg/kg)(グループB)を皮下投与した。再灌流8時間後の生存率を比較した。また、15分間両側総頸動脈閉塞5時間後の脳組織中のエンドセリン濃度をエンザイムイムノアッセイ法により測定した。各グループ間の比較はANOVA検定(一元配置分散分析)によった。

結果：再灌流8時間後の生存率はグループA(n=10)で0%、グループB(n=10)で80%であり、グループBにおいて統計学的有意に生存率の改善が見られた(p<0.01)。脳組織中のエンドセリン濃度は非虚血スナネズミ(n=6)で60.0±3.6pg/g wet tissueであったのに対し、15分間両側総頸動脈閉塞5時間後スナネズミ(n=7)で103.2±6.3pg/g wet tissueであり、統計学的有意な上昇が認められた(p<0.01)。これらの結果より全脳梗塞において脳組織中エンドセリン濃度が上昇し、化合物1が全脳梗塞後の生存率を改善することが明らかである。

【0039】試験例2

全脳梗塞に対するエンドセリンA及びB受容体拮抗作用を有する化合物2の効果

化合物2：4-tert-butyl-N-〔6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2,2'-ビピリミジン-4-イル〕ベンゼンスルホンア

| 切片 No. | グループA |
|--------|--------------|
| 1 | 29.13 ± 6.70 |
| 2 | 37.50 ± 3.82 |
| 3 | 44.93 ± 3.69 |

ミド(4-tert-butyl-N-〔6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl〕-benzene sulfonamide)

方法：成熟雄性スナネズミを2グループに分け、15分間両側総頸動脈を閉塞することにより全脳梗塞モデルを作成した(Nagisaら、薬理と治療、23巻、103-108頁、1995年)。閉塞30分前及び再灌流90分後の計2回、対照として生理食塩水(溶媒)(グループA)、化合物2(3mg/kg)(グループB)を腹腔内投与した。再灌流8時間後の生存率を比較した。各グループ間の比較はANOVA検定(一元配置分散分析)によった。

結果：再灌流8時間後の生存率はグループA(n=10)で0%、グループB(n=11)で36%であり、グループBにおいて統計学的有意に生存率の改善が見られた(p<0.05)。この結果より全脳梗塞において化合物2が全脳梗塞後の生存率を改善することが明らかである。

【0040】試験例3

局所脳梗塞に対するエンドセリンA及びB受容体拮抗作用を有する化合物1の効果

方法：9週齢雄性Wistarラットを2グループに分け、小泉他らによる塞栓子を用いた中大脳動脈閉塞再灌流モデル(小泉ら、脳卒中、8巻、1-8頁、1986年)を改良した局所脳梗塞モデルを作成した。即ち、左外頸動脈より塞栓子を挿入し中大脳動脈を起始部より閉塞し、同時に両側の総頸動脈を動脈瘤クリップにて閉塞した。閉塞30分後塞栓子及びクリップを除去し再灌流した。再灌流直後及び5時間後、以降2日間1日2回、3日後に1回計7回、対照として生理食塩水(溶媒)(グループA)(n=17)、化合物1(3mg/kg)(グループB)(n=16)を静脈内投与した。再灌流3日後に断頭屠殺後、脳を摘出し、スライサーで厚さ2mmに7切片を薄切した。梗塞巣は2,3,5-トリフェニルテトラゾリウム塩酸塩(2,3,5-triphenyltertrazolium hydrochloride)染色した脳切片から画像解析装置を用いて測定した。各切片の梗塞面積はその切片の虚血側半球の面積に対する百分率で示した。また、梗塞体積は、各個体における虚血側半球面積の和に対する切片の梗塞面積の和の百分率で示した。各グループ間の比較はANOVA検定(一元配置分散分析)によった。

結果：再灌流3日後の各切片の脳梗塞面積比はグループA及びグループBで以下の通りであり、中大脳動脈灌流領域である切片No.3において脳梗塞の統計学的有意な減少が認められた(p=0.039)。

グループB

| |
|------------------------|
| 23.76 ± 7.70 (p=0.606) |
| 24.78 ± 6.20 (p=0.063) |
| 33.08 ± 5.41 (p=0.039) |

| | |
|---|--------------|
| 4 | 41.87 ± 3.11 |
| 5 | 8.97 ± 1.90 |
| 6 | 1.67 ± 0.64 |
| 7 | 0.00 ± 0.00 |

また、脳全体の脳梗塞体積比はグループAで22.14 ± 2.08%、グループBで13.84 ± 2.13%であり、グループBにおいて脳梗塞減少傾向が見られた(p = 0.071)。これより、化合物1が局所脳梗塞に対して、脳梗塞巣を減少させ、神経細胞を保護することは明らかである。以上の結果から、抗エンドセリン作用を有する化合物とりわけエンドセリンA及びB受容体拮抗

1. カプセル剤

- (1) 化合物1
- (2) ラクトース
- (3) 微結晶セルロース
- (4) ステアリン酸マグネシウム

(1)、(2)と(3)及び(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼ

2. 錠剤

- (1) 化合物1
- (2) ラクトース
- (3) コーンスターチ
- (4) 微結晶セルロース
- (5) ステアリン酸マグネシウム

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3及び(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)及び(5)

3. 注射剤

- (1) 化合物1
- (2) イノシット
- (3) ベンジルアルコール

(1)、(2)、(3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

4. 注射剤

組成：1バイアル中に化合物1を5mg、10mg、25mg、50mg又は100mg含有する凍結乾燥製剤(生理食塩水に溶解して投与)。

製法：①(5mg)

化合物1 122.5gを注射用水 49Lに溶解し、得られた溶液を除菌フィルター(ミリディスク)でろ過することで、無菌化する。無菌室内で菌汚染に注意しながら、得られた溶液を2mlずつバイアルに充填し、ゴム栓を半打栓後、凍結乾燥機庫内に搬入、通常の方法で凍結乾燥した。40時間後に、乾燥空気の導入による凍結乾燥機庫内の復圧及び全打栓を行った。プラスチック製のフィリップオフキャップで巻締め製剤とした。

| |
|------------------------|
| 31.62 ± 5.06 (p=0.061) |
| 6.77 ± 1.96 (p=0.382) |
| 1.33 ± 0.88 (p=0.611) |
| 0.00 ± 0.00 |

(単位は%：平均値 ± 標準誤差)

作用を有する化合物を含有する本発明の製剤が、脳梗塞疾患に有効であることは明らかである。

【0041】製剤例

本発明の抗エンドセリン作用を有する化合物を有効成分として含有する脳梗塞疾患の予防治療剤は、例えば、次の様な処方によって製造することが可能である。なお、以下の化合物1は上記試験例で用いた化合物1を示す。

10mg

90mg

70mg

10mg

1カプセル 180mg

ラチンカプセルに封入する。

10mg

35mg

150mg

30mg

5mg

1錠 230mg

をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

【0042】

10mg

100mg

20mg

1アンプル 130mg

②(10mg)

①と同様に化合物1 245g及び注射用水 49Lを用い、注射用の製剤とした。

③(25mg)

①と同様に化合物1 612.5g及び注射用水 49Lを用い、注射用の製剤とした。

④(50mg)

①と同様に化合物1 190g及び注射用水 7.6Lを用い、注射用の製剤とした。

⑤(100mg)

①と同様に化合物1 361g及び注射用水 7.22Lを用い、注射用の製剤とした。

【0043】

【発明の効果】本発明によると、抗エンドセリン作用を有する化合物が脳梗塞疾患に治療効果があり、また該疾患の予防、該疾患の再発防止等にも有用である。